

(54) STABLE ISOCARBOSTYRIL PHARMACEUTICAL PREPARATION

(11) 60-19715 (A) (43) 31.1.1985 (19) JP
 (21) Appl. No. 58-125593 (22) 12.7.1983
 (71) NISSHIN SEIFUN K.K.(1) (72) MASAO UENO(1)
 (51) Int. Cl. A61K31/47.C07D217/24

PURPOSE: To obtain isocarbostyryl pharmaceutical preparation having a little change with time, obtained by using an isocarbostyryl compound useful as a remedy for heart diseases and a stabilizer such as magnesium silicate, magnesium oxide, etc.

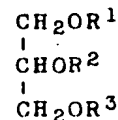
CONSTITUTION: 4-(3-Tertiary butylamino-2-hydroxy)propoxy-2-methyl-isocarbostyryl hydrochloride (active component for short) is used with at least one stabilizer selected from magnesium silicate, magnesium oxide, hydrotalcite, and NaHCO₃. An amount of the stabilizer is 1~3 times as much as the active component by weight. The use of the stabilizer provides the titled pharmaceutical preparation having low reduction in content of the active component, and a little change of properties such as browning with time.

(54) ANTITUMOR AGENT

(11) 60-19716 (A) (43) 31.1.1985 (19) JP
 (21) Appl. No. 58-126437 (22) 11.7.1983
 (71) TAKEDA YAKUHHIN KOGYO K.K.(1) (72) SHIYOUSHI NOJIMA(1)
 (51) Int. Cl. A61K31/70.C07H15/08

PURPOSE: An antitumor agent effective for remedying warm-blooded animals seized with a malignant tumor such as leukemia, solid cancer, etc., containing glyceroglycolipid.

CONSTITUTION: An antitumor agent containing a glyceroglycolipid shown by the formula (R¹ and R² are 8~30C aliphatic hydrocarbon residue; R³ is glycosyl of monosaccharide or disaccharide). It can be safely administered orally (e.g., tablet, granule, powder, capsule, syrup, emulsion, suspension, etc.) or parenterally (e.g., injection, suppository, etc.). A dose is 0.1~100mg/kg/day, preferably 0.5~30mg/kg/day, and applied daily or 2~7 days interval. It may be administered 1~3 times dividedly a day.

**(54) PREPARATION OF POLYSACCHARIDE N9GI**

(11) 60-19717 (A) (43) 31.1.1985 (19) JP
 (21) Appl. No. 58-127850 (22) 15.7.1983
 (71) TERUMO K.K. (72) JIYUNJI KIMURA(1)
 (51) Int. Cl. A61K35/78.C08B37/00//A61K31/715

PURPOSE: To obtain the titled polysaccharide useful as an antitumor agent simply in a large scale, by extracting bark of *Melia azadirachta* Linn. with hot water, subjecting the extracted solution to ultrafiltration, adding a lower alcohol to the prepared filtrate of ultrafiltration, collecting the formed precipitate.

CONSTITUTION: Bark of *Melia azadirachta* Linn. is extracted with hot water. The extract solution with hot water is not concentrated and directly subjected to ultrafiltration. The ultrafiltration is carried out using an ultrafilter having 10,000~50,000 fractionated molecular weight under reduced pressure. A lower alcohol (e.g., methanol, ethanol, etc.) is added to the prepared filtrate, which is allowed to stand at low temperature for several hours ~24hr. to give precipitate. The precipitate is collected by centrifugation, etc., optionally dissolved in water, and recrystallized from a lower alcohol to give polysaccharide N9GI (lyophilized polysaccharide N9GI is white powder or light yellowish brown powder; soluble in water, insoluble in an organic solvent such as methanol, etc.; positive in phenol sulfuric acid reaction, etc.; addition of iodine shows blue green).

⑫ 公開特許公報 (A)

昭60—19716

⑤ Int. Cl.⁴
A 61 K 31/70
// C 07 H 15/08

識別記号
ADU

庁内整理番号
7169—4C
7252—4C

⑬ 公開 昭和60年(1985)1月31日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭ 抗腫瘍剤

⑯ 特 願 昭58—126437

⑰ 出 願 昭58(1983)7月11日

⑱ 発 明 者 野島庄七
東京都中野区中野2丁目24番7号

⑲ 発 明 者 野村容朗

高槻市東上牧3丁目9番15号

⑳ 出 願 人 武田薬品工業株式会社

大阪市東区道修町2丁目27番地

㉑ 出 願 人 野島庄七

東京都中野区中野2丁目24番7号

㉒ 代 理 人 弁理士 天井作次

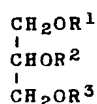
明 細 書

1. 発明の名称

抗腫瘍剤

2. 特許請求の範囲

式

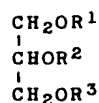


〔式中、 R^1 、 R^2 は炭素数 8～30 の脂肪族炭化水素残基を示し、 R^3 は単糖もしくは二糖のグリコシル基を示す〕で表わされるグリセロ糖脂質を含有する抗腫瘍剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は抗腫瘍剤に関する。

さらに詳しくは本発明は式



(I)

〔式中、 R^1 、 R^2 は炭素数 8～30 の脂肪族炭化水素残基を示し、 R^3 は単糖もしくは二糖のグリ

コシル基を示す〕で表わされるグリセロ糖脂質を含有する抗腫瘍剤に関する。

上記式〔I〕に関し、 R^1 、 R^2 で示される炭素数 8～30 の脂肪族炭化水素残基としてはたとえば、直鎖状もしくは分枝状の飽和または不飽和脂肪族残基（例、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基）で、これらの基はさらに置換分を有してもよい。置換分としては、たとえば水酸基、メルカプト基、アミノ基、オキソ基、カルバモイル基、カルボキシ基、ハロゲン、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル基、 $C_3\sim 7$ シクロアルケニル基、アリール基（例、トリル、フェニル等）、アリールオキシ基（例、フェノキシ）などをさらに有していてもよい。アルケニル基には Z ならびに E 配位の場合が含まれる。 R^1 、 R^2 の好ましい具体例として、たとえば $C_8\sim 30$ アルキル基（例、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、3,7,11-トリメチルドデシル、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシル、n-ヘプタデシル、n-オクタデシル、n-アイコシル、n-ドコシル、3,7-

ジメチルオクタール、3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデシル)、C₈₋₃₀ アルケニル基〔例、8-トリデセニル(Δ^8)、3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエニル、8-テトラデセニル(Δ^8)、8, 11-テトラデカジエニル($\Delta^{8,11}$)、8-ヘプタデセニル(Δ^8)、9-オクタデセニル(オレイル)、9, 15-オクタデカジエニル、9, 12, 15-オクタデカトリエニル、8, 11, 14-ヘプタデカトリエニル($\Delta^{8,11,14}$)、8, 11-オクタデカジエニル($\Delta^{8,11}$)、4, 7, 10, 13-ノナデカ^テトリエニル($\Delta^{4,7,10,13}$)、フィチル、3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカトリエニル、3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエニル、12-(2, 3-シクロペンテニル)ドデシル、12-(2, 3-シクロペンテニル)-5-ドデセニル、11-ヒドロキシ-8-ヘプタデセニル、3, 7-ジメチル-9-(2, 6, 6-トリメチル-1-シクロヘ

- 3 -

はマルトシルである化合物は文献〔ジャーナル・オブ・バイオケミストリー、第92巻、第953~960頁(1982)〕にその合成が記載されている。しかし、これらの化合物について生物活性を報告した例はない。

本発明者らは鋭意研究を行ない、式〔I〕で示される化合物が抗腫瘍作用を有することを見出し、本発明を完成した。

化合物〔I〕は各種実験動物に対し、優れた抗腫瘍作用を示す。具体的には、マウス、ラットの自然発生癌、発癌剤誘発の固型癌、乳がん由来細胞MM46、エールリツヒ・カルチノーマ、ザルユーマ180などの担癌動物または人癌移植モデルマウスに投与すると延命作用を示す。

すなわち、化合物〔I〕は優れた抗腫瘍作用を有し、本発明の抗腫瘍剤は白血病、固形がんなどの悪性腫瘍に罹患した温血動物に投与して顕著な延命効果を奏しうる。

化合物〔I〕の抗腫瘍作用に関しては、現時点においてその確固たる作用機構は解明されてい

キセン-1-イル)-2, 4, 6, 8-ノナテトラエニル、4, 7, 10, 13-ノナデカトリエニル)、C₈₋₃₀ のアルキニル基〔例、9-オクタデシニル、9, 15-オクタデカジエニル、ヘプタデカン-8-イニル〕などがあげられる。

R³ で示される単糖もしくは二糖のグリコシル基としてはたとえば、グルコシル、ガラクトシル、ラクトシル、マルトシル、セロビオシルなどがあげられ、該グリコシル基はグリセロール基とエーテル結合をなしている。

式〔I〕で示される化合物は、グリセロール部分に不斉炭素有し、R 配位、S 配位の2種の立体異性体が存在する。また糖部分とグリセロール基とのエーテル結合部位にも α 体、 β 体の2種の立体異性体が存在する。化合物〔I〕はこれらの異性体をも含むものとする。

式〔I〕で示される化合物の一部はすでに文献に知られている。たとえば式〔I〕で示される化合物の中で、R¹, R² がともにヘキサデシルでR³ がグルコシル、ガラクトシル、セロビオシルまた

- 4 -

い。しかしながら、サイトキシック(cytotoxic)作用を有しなく、網内系賦活作用を有することから宿主介在性の免疫賦活作用による抗腫瘍作用と考えられる。したがって化合物〔I〕は抗腫瘍剤として用いられるだけでなく、種々の原因での免疫系の低下による疾病、たとえば各種感染症の予防、治療に用いることもできる。このような目的のため従来、リポ多糖類が使用されてきたが、これらのリポ多糖類は構造近縁とはいうものの、化学構造が異なる化合物の混合物であることが普通であり、医薬として品質設計が容易でないこと、安定した薬理作用を期待しにくいことのみならず、組成変化に基づく発熱、悪寒等の副作用、時にはショック、アナフィラキシーなどの重篤な副作用を惹起する欠点があつた。

また、糖の脂肪酸エステルに抗腫瘍作用や免疫賦活作用があることを報告する文献〔例、特開昭57-200311号公報、日本化学会誌、第1982巻 第1661~1666頁〕が見受けられるが、糖の脂肪酸エステルは生体内ではホスホリ

パーゼにより分解されやすく、活性を失いやすいという欠点があり、抗腫瘍活性も一般には強くない。

化合物〔I〕は安定した品質を有する結晶として得られ、またホスホリパーゼなどの酵素による分解、不活性化を受けにくいので、経口的または非経口的に安全に投与できる。

化合物〔I〕を担がん温血動物に対する抗腫瘍剤として用いる場合、それ自体あるいは適宜の医薬組成物（例、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤など）として経口的または非経口的に安全に投与することができる。投与量は化合物〔I〕として、1日あたり通常約0.1～100mg/kg（体重）程度、好ましくは0.5～30mg/kg（体重）程度の範囲で症状、投与経路等に応じて適宜決定される。投与回数としては当該薬剤を毎日または2～7日間隔で適用することができる。また、長時間組織における薬物濃度を必要水準に持続させるために1日1～3回投与することも可能である。

- 7 -

化合物〔I〕を通常注射剤に用いられる無菌の水性もしくは油性液に懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、等張液などがあげられ、必要により適当な懸濁化剤、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤〔例、ポリソルベート80、HCO-50（polyoxyethylene（50 mol）adduct of hydrogenated castor oil）〕などと併用してもよい。油性液としてはゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどを併用してもよい。調製された注射液は通常適当なアンフルに充填される。直腸投与に用いられる坐剤は、化合物〔I〕を通常の坐薬用基剤に混合することによって調製される。経皮投与に用いられる軟膏は、化合物〔I〕を通常の軟膏用基剤に混合することによって調製される。

なお前記した各組成物は化合物〔I〕との配合により好ましくない相互作用を生じない限り他の活性成分を含有していてもよい。

- 9 -

上記抗腫瘍剤として用いられる医薬組成物は、活性成分である有効量の化合物〔I〕と薬学的に許容され得る担体もしくは賦形剤とを含むものである。かかる組成物は経口または非経口投与に適する剤形として提供される。

すなわち、たとえば経口投与のための組成物としては、固体または液体の剤形、具体的には錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などがあげられる。かかる組成物は自体公知の方法によって製造され、製剤分野において通常用いられる担体もしくは賦形剤を含有するものである。たとえば、錠剤用の担体、賦形剤としては乳糖、でんぷん、蔗糖、ステアリン酸マグネシウムなどがあげられる。

非経口投与のための組成物としては、たとえば注射剤、坐剤などがあげられ、注射剤は皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤などの剤形を包含する。かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち化

- 8 -

合物〔I〕は前出の文献〔ジャーナル・オブ・バイオケミストリー、第92巻、第953～960頁（1982）〕に記載された方法もしくはそれに準ずる方法で合成できる。

以下に製剤例、試験例、合成例を示して本発明をさらに詳しく説明するが、これにより本発明は何ら限定されることはない。

製剤例／

錠 剤

組 成

(1)グルコシル ジバシチルグリセロール	100g
(2)乳 糖	200g
(3)コーンスターチ	59g
(4)ヒドロキシプロピルセルロース	9g
(5)ステアリン酸マグネシウム	2g
全量	370g

成分(1)、(2)、(4)の全量と51gの成分(3)を常法により混合、顆粒化し、8gの成分(5)の全量と混和後、打錠して、1錠370mg、直徑

9.5 mlの錠剤を1000錠調製する。

製剤例2

製剤例1の錠剤を1錠あたりの使用量として、酢酸フタル酸セルローズ(14g)とフタル酸ジエチル(3.5g)のアセトン溶液(100ml)を用いてコーティングを施すことにより腸溶性の緩錠とする。

製剤例3

坐 剤

組 成

(1)セロビオシル ジバルミチルグリセロール

60g

(2)カカオ脂

適 量

全量 500g

成分(1)を乳鉢中にとり、少量のエチルエーテルで湿潤、研磨して細末とし溶剤を揮散させた後、溶解した成分(2)に分散させ、プラスチックコンテナに流し込み冷却し、軟膏状の坐剤300個を調整する。

製剤例4

軟 膏

- 11 -

製剤例6

注射剤

組 成

(1)グルコシル ジバルミチルグリセロール

30g

(2)マンニトール

160g

(3)HCO-60

4g

(4)カルボキシメチルセルロースナトリウム

10g

(5)精製水

適 量

全量 2ml

成分(3)を精製水に溶解させたものに成分(1)を分散させ、成分(4)を精製水に溶解させたものを加えた後、成分(2)を加えて等張化し全量2mlの注射剤(水性懸濁注)を調製する。

試験例1

ICRマウスに生理食塩水に懸濁した供試化合物を1回腹腔内投与した。4日後ザルコーマ180癌細胞 1×10^5 個を腹腔内に投与し、食塩水のみを投与した対照群と比較した。結果を第1表に

組 成

(1)マルトシル ジバルミチルグリセロール

0.1g

(2)精製ラノリン

5.0g

(3)白色ワセリン

適 量

全量 100g

成分(1)を微粉砕し成分(2)を加えて研和し、さらに成分(3)を加えて再び研和して均質な軟膏を得る。

製剤例5

カプセル剤

組 成

(1)ガラクトシル ジバルミチルグリセロール

20g

(2)乳 糖

125g

(3)セルローズ微粉末

70g

(4)ステアリン酸マグネシウム

5g

全量 220g

全成分を混和し、ゼラチンカプセル3号1000個に充填し、カプセル1個あたり成分(1)20gを含有するカプセル剤を調製する。

- 12 -

示す。

第 1 表

供 試 化 合 物	投 与 量	生存匹数 [*] /例数
対 照	—	0/5 ^{**}
グルコシル ジバルミチル グリセロール	1.0g/匹	3/5
	3.0g/匹	3/5
セロビオシル ジバルミチ ルグリセロール	0.3g/匹	3/5
	3.0g/匹	3/5

* 23日目の判定

** 対照群の平均生存日数15.6日

試験例2

ICRマウスにザルコーマ180癌細胞 1×10^5 個を腹腔内投与した。ついで供試化合物1匹あたり1gを1回腹腔内投与し、食塩水のみを投与した対照群と比較した。結果を第2表に示す。

第 2 表

供 試 化 合 物	生存匹数 [*] /例数
対 照	0/5 ^{**}
グルコシル ジバルミチルグリセロール	3/5
セロビオシル ジバルミチルグリセロール	2/5
ラクトシル ジバルミチルグリセロール	1/5
マルトシル ジバルミチルグリセロール	2/5

* 30日目の判定

** 対照群の平均生存日数 1.4日

合 成 例

(1) 1-ブプロモ-ヘプター-O-アセチル- α -ラクトース

オクター-O-アセチル- α -ラクトース 5.0 g (7.55ミリモル) を30%臭化水素-酢酸 6.25 ml, 無水酢酸 0.25 ml に溶かし、2時間室温でかきまぜた。これを氷水 200 ml にあけ、クロロホルム 200 ml を加えてよくふりまぜてから、水層はすてた。クロロホルム層は5%炭酸水素ナトリウム、0.5%チオ硫酸ナトリウムの順に洗い、クロロホルム層は硫酸ナトリウムにて乾かしてから、

- 15 -

0.5%チオ硫酸ナトリウムの順に洗い、クロロホルム層は硫酸ナトリウムにて乾かした後、減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲル(30g)に吸着、*n*-ヘキサン、酢酸エチル(17:3)にて展開して、無色針状結晶 3.5 g を得た。

本品は熱メタノール 10 ml より再結晶し、無色針状結晶 3.0 g (収率 34.3%) を得た。融点 47-49℃。

TLC [シリカゲル: *n*-ヘキサン, 酢酸エチル (2:1)] R_f = 0.23

IR (KBr) cm^{-1} : 2910, 2850, 1470, 1370, 1230, 1170, 1125, 1055

NMR (60MHz, CDCl_3)

δ : 0.88(3H), 1.25(56H), 1.93-2.17(21H), 3.2-4.6(13H), 4.67(2H), 4.8-5.47(6H)

(3) ラクトシル ジバルミチルグリセロール

合成例-(2)で得たアセテート 2.9 g を20%アンモニア、メタノール 30 ml, クロロホルム 30 ml の混液に溶かし、封管中 60℃, 18時間加熱

ベンゼン 50 ml に溶かし、凍結乾燥した。収量

5.02 g (収率 97.4%)

TLC [シリカゲル: *n*-ヘキサン, 酢酸エチル (1:1)] R_f = 0.34

IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1750, 1430, 1370, 1220, 1105, 1070, 1050, 900

NMR (60MHz, CDCl_3)

δ : 1.97-2.23(21H), 3.8-5.8(13H), 6.52(1H)

(2) ヘプター-O-アセチルラクトシル ジバルミチルグリセロール

2, 3-ジヘキサデシルグリセリン 4.08 g

(7.55ミリモル), 炭酸銀 1.89 g, ドリエライト 7.55 g をクロロホルム 7.55 ml に加え、1時間かきまぜた後、1-ブプロモ-ヘプター-O-アセチル- α -ラクトース 5.16 g (7.55ミリモル) をクロロホルム 1.5 ml に溶かした溶液を1時間で滴々に加え、遮光下に24時間かきまぜ、不溶物をろ去し、少量のクロロホルムで洗い、母液、洗液を合せて、5%炭酸水素ナトリウム、

- 16 -

した。反応液を減圧下に濃縮乾固し、残渣を水でよく洗い、粉末状にしてから、ロート上に集め、乾かした。これを熱エタノール 50 ml より再結晶し、さらに10%イソプロパノール、エタノール 50 ml より再結晶し無色粉末状結晶 2.0 g を得た。融点 192-193℃。

TLC [シリカゲル: クロロホルム, メタノール (8:2)] R_f = 0.38

IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 2910, 2850, 1465, 1380, 1170, 1130, 1115, 1095, 1080, 1055, 1025

NMR (60MHz, d_6 -DMSO)

δ : 0.87(3H), 1.25(56H), 3.0-3.83(21H), 4.17(2H), 4.43(2H), 4.63(3H), 5.00(2H)

元素分析: $\text{C}_{47}\text{H}_{92}\text{O}_{13}$ として

計算値: C 65.24; H 10.72

実験値: C 65.15; H 10.59

代理人 井堀士 天 井 作 次

